Aus der 1. medizinischen Klinik der Universität München.
Referent: Prof. Dr. Stepp.

Beiträge zur Frage der Blutmauserung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

Ingeborg Goose

aus Berlin

1939

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch,
Würzburg-Aumühle

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät München.

Referent: Prof. Dr. W. Stepp.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter
und dem Andenken meines Vaters.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548311_0147

Inhaltsverzeichnis.

		Seite
	Einführung	1
I.	Abbau des Hämoglobins	1
II.	Methoden der quantitativen Urobilinbestimmung	5
III.	Ergebnisse der verschiedenen Methoden	7
IV.	Kritik der verschiedenen Methoden an Hand der Ergebnisse	8
V.	Die Berechnung der Blutmauserung	10
VI.	Vergleich mit den Lehrbuchangaben und Eppingers Berechnungen	12
VII.	Zusammenfassung	14
VIII.	Anhang: Bemerkungen über die Beziehungen von Blutmauserung und Eiweißminimum	14
	Literaturverzeichnis	15

Einführung.

Die Zahl der roten Blutkörperchen ist beim gesunden, erwachsenen Menschen im allgemeinen recht konstant, im besonderen von Bürker (1) wurde darauf immer wieder hingewiesen. Er hat beispielsweise bei sich selbst während mehrerer Jahrzehnte einen nur innerhalb ganz geringer Grenzen schwankenden Wert von 5,270.000 Erythrozyten auf ein Kubikmillimeter Blut feststellen können. Da man weiß, daß die Lebensdauer jedes Blutkörperchens begrenzt ist, muß man annehmen, daß die Bildung und Zerstörung der Erythrozyten auf das vollkommendste aufeinander eingestellt ist.

Die Frage nach der Lebensdauer der roten Blutkörperchen hat Physiologen und Kliniker schon seit langem stark interessiert. Eine schlüssige Antwort konnte jedoch noch nicht gefunden werden.

Der Weg, auf dem man versucht hat, zu gewissen Anhaltspunkten zu kommen, schien klar vorgezeichnet zu sein. Beim Abbau der roten Blutkörperchen, bzw. des Hämoglobins entstehen der Eiweißkörper Globin und der eisenhaltige Farbstoff Hämochromogen. Der Farbstoffanteil kommt nach Umwandlung als Bilirubin in der Galle, danach als Urobilin in den Fäzes zur Ausscheidung. Falls von den Abbauprodukten nichts im Körper zurückbleibt, wäre es nur mehr notwendig, das Umwandlungsprodukt des Blutfarbstoffes aus den Fäzes quantitativ zu erfassen, um sicher beurteilen zu können, wieviel Hämoglobin täglich zu Grunde geht. War man in der Lage, hierfür entsprechende Zahlen mit genügender Genauigkeit anzugeben, so ließ sich durch einfache Rechnung rund die Menge des an jedem Tag zerstörten Hämoglobins und damit ein ziemlich genauer Wert für die Blutmauserung erhalten. Eppinger sagt: „An der Tatsache, daß die Abkömmlinge des Bilirubins, wie sie im Stuhl erscheinen, auch als Maßstab der Blutmauserung verwertet werden können, ist nicht zu zweifeln." (2)

Da sich in der Literatur sehr auseinandergehende Meinungen und Angaben finden, sollen hier die verschiedenen Methoden zur quantitativen Erfassung des Blutfarbstoffumwandlungsproduktes zusammengestellt und die Ergebnisse verglichen werden.

Ehe das eigentliche Thema besprochen wird, werden kurze Bemerkungen zum Abbau des Hämoglobins gemacht werden.

I. Abbau des Hämoglobins.

„Der absolute Hämoglobingehalt des Blutes beträgt beim erwachsenen Mann entsprechend der Erythrozytenzahl von fünf Millionen 16,0 Gramm in hundert Kubikzentimeter Blut." „Der mittlere Hämoglobin-

gehalt des einzelnen Erythrozyten beträgt 30,4 mal 10^{-12} Gramm". „Nicht weniger als 34% der feuchten und 79% der trockenen Erythrozyten sind Hämoglobin" (1).

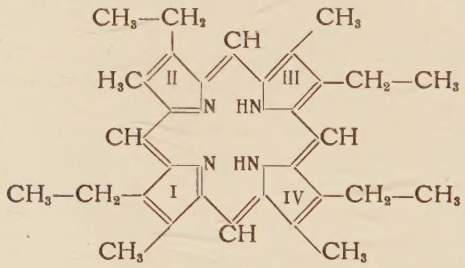
Das Hämoglobin ist ein hochmolekularer Stoff, dessen Molekulargewicht nach Bürker ungefähr 16700 beträgt. Es ist aus zwei wesentlich verschiedenen Bestandteilen aufgebaut: Aus Globin und dem Pyrrolfarbstoff Hämochromogen (Hämatin), der nun seinerseits aus zweiwertigem Eisen und einer prosthetischen Farbstoffgruppe besteht.

Das Globin ist mit 96% der Hauptanteil. Es ist ein histonähnlicher, basischer, sehr labiler Eiweißstoff, über dessen Abbau nichts bekannt ist (3).

Das Eisen könnte man bei der Ausscheidung in den Fäzes erfassen; es wird aber wahrscheinlich intermediär zu neuen Hämatin-Synthesen verwendet (4). Bei erhöhtem Blutzerfall findet eine Eisenspeicherung in Leber, Milz und Knochenmark statt.

Es ist das große Verdienst von Hans Fischer, die Umwandlung von Hämoglobin über Bilirubin zu Urobilin klargestellt zu haben. Hämatin besitzt die Zusammensetzung $C_{34}H_{32}O_4N_4FeOH$. Dieser Farbstoffgruppe liegt chemisch ein Aetioporphyrin zu Grunde, in dem das Eisen komplex gebunden ist.

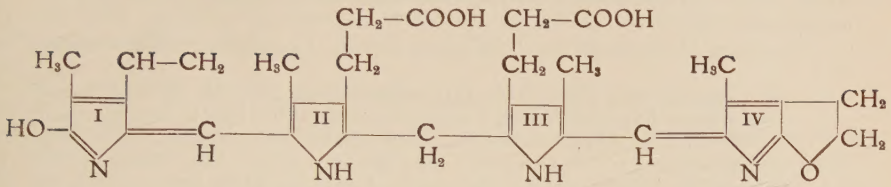
Formel des Aetioporphyrins III. $C_{32}H_{38}N_4$.



„Nachdem sich herausgestellt hat, daß die Eisenkomplexsalze besonders leicht oxydativ angreifbar sind" (5), ist es möglich, daß die Oxydation zu Bilirubin direkt am Hämatin erfolgt. Die neuesten Arbeiten von Duesberg (6) zeigen, daß der Abbau wahrscheinlich nicht über das Hämatin geht, sondern daß wahrscheinlich Ringöffnung eintritt, bevor der Porphyrinring von der Globin-Komponente abgespalten wird.

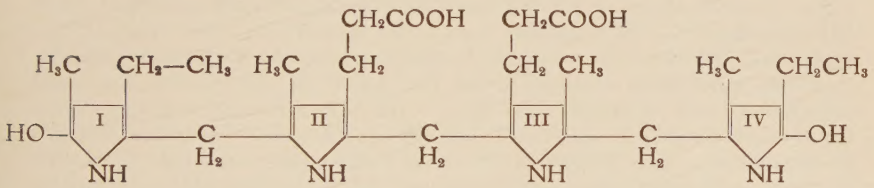
Duesberg hat zahlreiche Versuche gemacht, bei denen er bei Gesunden und Kranken Hämoglobin- und Hämatinbelastungen ausführte. „Beim Gesunden zeigte sich nach Hämoglobininjektion in allen Fällen eine bald einsetzende Erhöhung des Bilirubinspiegels, nach Zufuhr von Hämatin konnte eine deutliche Vermehrung des Gallenfarbstoffgehaltes in keinem Falle festgestellt werden". Duesberg schließt daraus, daß der Globinanteil für die Bilirubinbildung im Organismus nötig ist und stellt die Hypothese auf, daß zunächst ein an Globin gebundenes Bilirubin, ein „Bilirubinoglobin" entstehe.

Formel des Bilirubins: $C_{33}H_{36}O_6N_4$.



„Am Pyrrolkern IV haben die Vinylgruppe und die 8′ ständige Hydroxylgruppe durch Isomerisation einen Dihydrofuranring gebildet. Diese Gruppe öffnet sich katalytisch leichter als die Hydrierung der Vinylgruppe bei I erfolgt. Die totale Hydrierung führt unter Aufnahme von etwa drei Molekülen Wasserstoff zum Mesobilirubinogen, wobei zuerst die Vinylgruppe bei IV hydriert wird." (7)

Formel des Urobilinogens: $C_{33}H_{44}O_6N_4$.



Im lebenden Organismus gelangt das freie Bilirubin der Leber mit der Galle in den Darm. Durch die reduzierende Wirkung der Colibakterien wird es dort in Urobilin bzw. Urobilinogen umgewandelt.

Auf die Frage, ob das Urobilin das einzige Abbauprodukt des Hämochromogens sei, soll in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden, denn es steht ganz sicher fest, daß das Urobilin der Hauptbestandteil ist.

An dieser Stelle soll ganz kurz auf die Hypothese von Whipple und Hooper hingewiesen werden. Diese These beleuchtet die Probleme, die sich daraus ergeben, daß außer dem Hämoglobin des Blutes noch andere Komponenten für die Bilirubinbildung in Frage kommen.

a) das Atmungsferment Warburgs (8), das die Sauerstoffübertragung in den aeroben Zellen ausführt, hat „das Spectrum eines Kohlenoxyd-Hämins, um 20 $\mu\mu$ nach rechts verschoben."

b) Das von Keilin entdeckte Cytochrom gehört ebenfalls zur Gruppe der Zell-Hämine (9).

c) „Das Muskelhämoglobin ist nach neueren Untersuchungen dem Bluhämoglobin außerordentlich ähnlich. Das quantitative Absorptionsspectrum dieser beiden Hämoglobine unterscheidet sich kaum. Der Gehalt der Muskeln an Hämoglobin liegt zwischen 300 und 1000 mg %. Er ist weitgehend vom Gebrauch der Muskeln abhängig. Bei einem Anteil des Muskelgewebes am Gesamtgewicht von 25 bis 40% ergibt sich ein Muskel-

hämoglobinbestand von 100 bis 200 Gramm bei einem erwachsenen Menschen. Das sind immerhin 10 bis 20% des cirkulierenden Hämoglobinbestandes." (10).

Über den Abbau weiß man in keinem der drei angeführten Fälle etwas.

> Whipple und Hooper (11) nehmen an, daß das Bilirubin sich von einem hypothetischen Pigmentkomplex herleitet, der aus den verschiedenen Abbaumaterialen der Körperzellen, so wie aus Nahrungsstoffen gebildet werde. Sie stützen diese Hypothese durch zahlreiche Tierversuche. Aus den Angaben über die Ergebnisse kann man entnehmen, daß die Versuche Fehlerquellen enthalten. Besonders wird die sehr kurze Zeitdauer, in der die Gallenfarbstoffausscheidung täglich quantitativ verfolgt wurde, ins Gewicht fallen. Die Frage bedarf noch einer gründlichen experimentellen Bearbeitung (12).

Bis auf weiteres wird man annehmen müssen, daß, entgegen der Whippleschen Meinung die Hauptquelle der Urobilinbildung im Blutfarbstoff zu suchen ist. Weiterhin ist sehr wesentlich, daß der abgebaute Blutfarbstoff, das Urobilin, ziemlich quantitativ vollständig den Körper verläßt. Es ist heute sicher gestellt, daß das im Darm gebildete Urobilin zum Teil in die Leber rückresorbiert wird. Es wird dort wahrscheinlich zum Teil beim Wiederaufbau des Hämoglobins verwendet, zum Teil erneut in den Darm und dann mit den Fäzes ausgeschieden. „Etwa ein Prozent des Stuhlurobilins wird beim Gesunden von der Leber in den großen Kreislauf abgegeben und erscheint im Harn." (13) Belonogowa (14) sowie Heilmeyer (12) beobachteten bei Obstipation eine Verminderung des Stuhlurobilins. Das Harnurobilin war nicht immer deutlich vermehrt. Man hat „auf Resorption oder Zerstörung des Urobilins schließen wollen, je nachdem ob das Harnurobilin anstieg oder nicht. Doch ist Belonogowa beizupflichten, daß fehlende Harnurobilinvermehrung völlig erklärlich ist durch vermehrte Resorption, solange die Leber dem Angebot gegenüber suffizient ist." (15) Wenn bei Leberschäden starke Urobilinurie beobachtet wird, so erklärt sich diese Erscheinung aus der eingetretenen Unfähigkeit der Leberzellen, Urobilin zu resorbieren. Über das Ausmaß der Rückresorption beim Gesunden ist keine exakte Aussage möglich. Ein diesbezüglicher Versuch Heilmeyers soll hier angeführt werden. „Zwei gesunde Versuchspersonen wurden unter strenger Einhaltung einer Standardkost im Bezug auf ihre Urobilinausscheidung im Harn und Stuhl sieben bis acht Tage beobachtet und ihnen dann eine bestimmte Menge Bilirubin in Natriumbicarbonat-Lösung peroral verabreicht. Die Urobilinausscheidung wurde so lange beobachtet, bis die Urobilinwerte wieder zur Norm zurückgekehrt waren. Die im Stuhl gegenüber der Vorperiode mehr ausgeschiedene Urobilinmenge ergibt zusammen mit dem unverändert ausgeschiedenen Bilirubin ungefähr die aufgenommene Bilirubinmenge. Da ja auch die normale Bilirubinausscheidung immer Schwankungen zeigt, wird eine exakte Bilanz niemals erreichbar sein" (12). Eine geringgradige Urobilinurie, die während des Versuchs auftrat, spricht für eine geringe Resorption. Nach Heilmeyer scheint der durch Rückresorption von Urobilin bedingte Fehler bei der quantitativen Erfassung des Urobilins gering zu sein.

Nach dem Gesagten ist es berechtigt, das Urobilin als Maßstab für die Größe des Hämoglobinabbaus zu verwerten. Es sind dazu Methoden nötig, die das Urobilin quantitativ erfassen. Sie sollen im Folgenden besprochen werden.

II. Methoden der quantitativen Urobilinbestimmung.

„Über die Konstitution des Urobilins herrscht Dunkelheit; es muß hervorgehoben werden, daß zahlreiche Pyrrole, auch ganz einfach gebaute, „Urobilin" geben, das heißt, die Reaktion dieses Farbstoffes zeigen." (16). Es eignet sich daher nicht zur quantitativen Bestimmung. Die farblose Vorstufe Urobilinogen, identisch mit Mesobilirubinogen, ist von Hans Fischer als kristallisierter Körper dargestellt worden. Deshalb verwenden alle quantitativen Urobilinbestimmungen das Urobilinogen. Dazu kommt, daß sich in Stuhl und Harn meist viel mehr Urobilinogen als Urobilin findet.

Charnas hat als erster und zwar im Harn das Urobilin mittels ammoniakalischer Gärung in Urobilinogen übergeführt. Dieses bestimmte er spectrophotometrisch nach Kupplung an Dimethylparaminobenzaldehyd = Ehrlichs Reagenz. Das Stuhlurobilin mußte er unberücksichtigt lassen, weil er dafür kein Reduktionsmittel besaß (17).

Adler veröffentlichte 1927 „eine Methode der exakt-quantitativen Urobilinogenbestimmung", nachdem er fünf Jahre vorher eine klinische Methode der approximativ-quantitativen Schätzung mitgeteilt hatte. Er berücksichtigt das Urobilin nicht, — weil in frischen Stühlen des Gesunden Urobilin nur in sehr geringer Menge vorkommt, — und isoliert das präformierte Urobilinogen. Das Harnurobilin läßt er, ebenso wie die im Folgenden angeführten Autoren, unberücksichtigt, weil die Größe des Harnurobilins mit einem Prozent des Stuhlurobilins kaum ins Gewicht fallen dürfte.

Die Methode Adlers sei hier kurz geschildert: Das Urobilinogen wird aus dem Stuhl mit 50prozentigem Alkohol isoliert. Da Säuren die Extraktion fördern, wird einprozentige Essigsäure zugesetzt. Indol würde ebenfalls die Aldehydreaktion mit Ehrlichs Reagenz geben. Der Zusatz von Natriumazetat fällt Indol aus und verhindert damit den Übergang in die Extraktionsflüssigkeit. Die Gefahr, daß das Urobilinogen nicht quantitativ erhalten bleibt, sondern in Urobilin übergeht, ist bei Licht- und Luftzutritt besonders groß. Deshalb nimmt Adler die endgültige Extraktion des Urobilinogens in sauerstoffreiem Medium unter Lichtabschluß vor. Sein Extraktionsmittel ist Chloroform mit einem Zusatz von Schwermetallsalz (Mangansulfat), das die Extraktion beschleunigt. Adler hat einen besonderen Apparat konstruiert, in dem das Extraktionsmittel automatisch tropfenweise gleichmäßig zufließt. Nach etwa sechs Stunden ist die Extraktion vollendet. Der Chloroformextrakt enthält das Urobilinogen quantitativ. Er wird mit Ehrlichs Reagenz versetzt. Zur Erreichung der optimalen Farbreaktion dient ein Gemisch von 2 Kubikzentimetern des Extraktes, ein Kubikzentimeter von Ehrlichs Reagenz und zwei Kubikzentimeter absoluten Alkohols. Das Gemisch steht 30 Minuten, ehe der kolorimetrische Vergleich mit Mesobilirubinogen-Präparaten von Hans Fischer vorgenommen wird. (18).

Methode Terwens (19): Terwen fand im Mohr'schen Salz $Fe\,SO_4 \cdot (NH_4)_2 \cdot SO_4 \cdot 6H_2O$ ein Reduktionsmittel für das Stuhlurobilin und hat damit die Möglichkeit, beide im Stuhl vorhandenen Bilirubinderivate gleichzeitig zu bestimmen.

Der mit Wasser verriebene Stuhl wird mit 16 prozentiger Lösung von Mohr'schem Salz und 12 prozentiger Natronlauge als Extraktionsmittel versetzt. Die Reduktion des Urobilins erfolgt bei Zimmertemperatur. Das Urobilinogen wird nicht verändert, wenn der Einfluß von Licht und Sauerstoff ausgeschaltet worden ist mit Hilfe von luftdicht verschlossenen Flaschen, die dunkel eine Nacht aufbewahrt werden. Die Reduktion wird spectroskopisch kontrolliert. Das Absorptionsband des Urobilins muß vollständig fehlen. Die Extraktion erfolgt mit gereinigtem Petroläther. Da das Chromogen nur bei saurer Reaktion in den Äther übergeht, wird mit 20 prozentiger Weinsäurelösung angesäuert. Mit Ehrlichs Reagenz setzt Terwen zugleich möglichst starke Salzsäure zu (38 prozentig) und schüttelt so lange, als zum Ablauf der Aldehydreaktion unbedingt nötig ist. Dann entfernt er die Salzsäure rasch mittels konzentrierter Lösung von Natriumazetat, da nämlich die Salzsäure dazu neigt, den gebildeten Farbstoff wieder zu zersetzen. Die Indolbeimengungen, die die Aldehydreaktion ebenso wie Urobilinogen geben würden, sind an die Gegenwart der Mineralsäure gebunden. Sie verschwinden bei Ersatz der Salzsäure durch Essigsäure. Der kolorimetrische Vergleich erfolgt im Authenrieth-Kolorimeter mit einer Phenolphthaleïn-Standardlösung, die eine so ähnliche Lichtauslöschung zeigt, daß die Farblösungen praktisch gleich sind.

Die Methode von Fürth Singer (20) ist nur eine Modifizierung der Terwen'schen Methode. Die Makromethode ist zur Mikromethode umgewandelt. Bei der Extraktion wird Essigsäure statt Weinsäure verwendet. Der Authenrieth-Kolorimeter ist durch den von Dubosqu ersetzt.

Die Methode von Watson gebraucht statt des Mohr'schen Salzes ein anderes Ferrosalz ($Fe\,SO_4$). Die Reduktionszeit ist dabei nach seinen Angaben kürzer. (21).

Die Methode Heilmeyers (22) ist ebenfalls nur eine Variante der Terwen'schen Methode. Der Kolorimeter ist durch den Zeiß'schen Stufenphotometer ersetzt. Heilmeyer betont besonders, daß das Material zur Urobilinbestimmung so frisch als möglich zur Reduktion angesetzt werden muß.

III. Die Ergebnisse der verschiedenen Methoden.

1. Adler (23):

Patient	Tag	Stuhlurobilinogenwerte
A	1	73 mg
	2	81 mg
	3	168 mg
	4	156 mg
B	1	91,2 mg
	2	106,12 mg
	3	85,74 mg
C		62 mg
D		80 mg
E		74 mg
F		21,6 mg
G		48 mg
		Bei gemischter Kost an beliebigen Tagen einmal untersucht.

Adler bemerkt dazu: „Bis zu 100 mg Durchschnittstagesausscheidung ist normal". „Die Schwankungen der Normalausscheidungen im Stuhl sind bei verschiedenen Individuen sehr groß. Außer der Ernährung scheinen hier auch noch Verhältnisse des Körpergewichtes, vielleicht auch des Alters und der Konstitution eine Rolle zu spielen". Deshalb müssen die Urobilinogenwerte bei jedem Einzelnen mehrere Tage kontrolliert werden, um zu einem Durchschnittswert zu gelangen. Im Folgenden soll daher der zweite Teil der Tabelle nicht berücksichtigt werden, da es sich bei der Berechnung der Blutmauserung nur um Durchschnittswerte handeln kann.

2. Terwen (24):

Personen	Stuhlurobilinogenwerte pro Tag
1	107 mg
2	170 mg
3	133 mg
4	174 mg
5	155 mg
6	128 mg
7	160 mg
8	193 mg
9	173 mg
10	184 mg
11	85 mg
12	71 mg
13	95 mg
14	151 mg
15	50 mg
Mittelwert	135 mg

Terwen sagt: „Die Urobilinausscheidung im Stuhl übersteigt normal 200 mg pro Tag nicht. Sie wechselt von Tag zu Tag. Der Mittelwert von 135 mg Urobilin täglich entspricht den Angaben Eppingers, der als mittlere Zahl für normale Individuen 130 mg täglich angibt".

Eppingers Tabellenwerte sind folgende (25):

Eppinger-Charnas	tägliche Urobilinogenmenge in Gramm
1	0,13
2	0,12
3	0,14

3. Watson (21): Er gibt als Durchschnittswert die tägliche Stuhlurobilinmenge mit 150 mg an.

4. Heilmeyer (26):

Person	Urobilinogendurchschnittswerte im Stuhl
1	86,5 mg
2	70,5 mg
3	136,5 mg
4	152 mg
5	167 mg
6	115 mg
7	113 mg
8	110 mg
9	253,5 mg
10	137 mg
11	178 mg
12	209 mg
13	195 mg
14	155 mg
	Beobachtung 8 bis 10 Tage

Heilmeyer (27) sagt: „Im Durchschnitt ergibt sich beim Gesunden eine tägliche Urobilinproduktion von etwa 100 bis 150 mg."

IV. Kritik der verschiedenen Methoden an Hand der Ergebnisse.

Adlers Urobilinogenwerte liegen etwas niederer als die der anderen Forscher. Seine Methode ist sehr genau.

Er prüfte die Extraktion nach, indem er eine genau abgewogene Menge eines Mesobilirubinogen-Präparates von Hans Fischer in Alkohol löste, diese Lösung zu urobilinogenfreiem Urin zusetzte und nun das Mesobilirubinogen-Präparat nach seiner Methode extrahierte. Bis auf ein Zehntelmilligramm fand er die Farbstoffmengen wieder (23).

Auch das kolorimetrische Verfahren ist sehr genau. Adler hat Konzentrationen von 1 mg auf ein Liter in 2 ccm Chloroformextrakt feststellen können.

Der Grund für die abweichenden Werte scheint darin zu liegen, daß die Methode nur das präformierte Urobilinogen des Stuhls berücksichtigt, das vorhandene Urobilin aber außer acht läßt. Adler nimmt den Prozentsatz des Urobilins in frischen Stühlen als sehr gering an; andere Forscher geben den entstehenden Verlust bei Außerachtlassen des präformierten Urobilins mit etwa 40 bis 60% an.

Die Methode Terwens wird von Heilmeyer (22) „die einzige quantitative Urobilinogenbestimmungsmethode, die einer eingehenden Kritik standhält", genannt. Diese Methode hat den großen Vorteil, beide Bilirubinderivate zu erfassen. Außerdem schaltet sie durch Zusatz und Entfernung von Salzsäure (s. Methode) alle vorhandenen Pyrrolderivate, die die Färbung der Ehrlich'schen Reaktion beeinflussen würden, endgültig aus.

Adler ist der Meinung, daß bei der Reduktion des Urobilins dieser Farbstoff eine teilweise Zerstörung oder Umwandlung erleidet. Er schließt das aus der Mitteilung Terwens über den Fluoreszenz-Grenzwert seines Urobilin-Präparates.

> Dieses Urobilin-Präparat hat Terwen gewonnen durch Belichtung eines Urobilinogen-Petrolätherauszuges, der nach seiner Methode aus dem Stuhl und Harn hergestellt worden war (19). Terwen gibt die Fluoreszenzgrenze der Zinkverbindung des neuen Präparates so an, daß ein Milligramm Urobilin in zehn Litern von Adlers Lösung (10 g Zinkazetat, 50 g Wasser, 50 g Alkohol) noch eben angezeigt wird.
>
> Die Präparate Hans Fischers haben folgende Fluoreszenzgrenzwerte (18):

Mesobilirubinogen in mg	Fluoreszenzgrenzwerte in Adlers Lösung	Untersucher
1	20 Liter	Opitz
1	4 „	„
1	1,25 „	Adler
1	18,5 „	„
1	400 „	„
1	178 „	„

> Adler sagt an dieser Stelle: „Hier zeigt sich, daß die Fluoreszenzkraft der einzelnen selbst sehr reinen Präparate in ungeheuren Grenzen schwankt.

Die Methode Terwens scheint also sehr genaue Werte zu geben.

Durch Ausschalten der Fehlerquellen des menschlichen Auges mit dem Stufenphotometer von Zeiß hat Heilmeyer diese Methode noch verbessert. Seine Urobilinogenwerte liegen etwas höher als die der anderen Forscher. Er selbst führt das darauf zurück, daß die Stühle ganz frisch zur Bestimmung kamen.

Betrachtet man die Einzelergebnisse der verschiedenen Forscher, so fällt die große Schwankungsbreite von zum Beispiel 70 bis 235 mg auf. Singer (28) kommt in seinen „Studien zum Problem der Blutmauserung"

zu der Erklärung, daß die von allen Forschern festgestellte Inkonstanz der Urobilinausscheidung durch die Ungleichmäßigkeit der täglich wechselnden Kost bedingt sei. Tierversuche von Morawitz und Kühl (29) und Zih (30), ebenso wie die Diätversuche am gesunden Menschen von Heilmeyer und Oetzel (13) beweisen, daß reine Fleischnahrung, wie auch bestimmte Eiweißarten den Blutumsatz des normalen Lebewesens steigern im Sinne einer vermehrten Neubildung von Erythrozyten und einer erhöhten Urobilinausscheidung.

> Graham Lusk (31) führt die Steigerung des Gesamtstoffwechsels und damit auch des Blutstoffwechsels nach Genuß von Fleisch auf eine Massenwirkung der Aminosäuren zurück, die als Reizmittel auf das Zellularplasma wirken.

Singer (28) konnte durch Verabreichung einer qualitativ und quantitativ gleichartig zusammengesetzten Kost eine Gleichmäßigkeit der täglichen Urobilinmengen erzwingen. Individuelle Schwankungen sind vorhanden.

V. Die Berechnung der Blutmauserung.

Unter bestimmten Bedingungen ist es also möglich, mit den verschiedenen, sehr ausdifferenzierten Methoden genaue Werte für die tägliche Urobilinausscheidung zu erhalten. Der Rückschluß auf den täglichen Hämoglobinzerfall und damit auf die Größe der Blutmauserung ist von einer einfachen Rechnung abhängig. Vier Zahlengrößen sind zu dieser Berechnung notwendig:

1. Die durchschnittliche tägliche Urobilinausscheidung.
2. Das Verhältnis von Hämoglobin zu Urobilin, um aus der täglichen Urobilinausscheidung auf den täglichen Hämoglobinzerfall schließen zu können.
3. Die Gesamtblutmenge, aus der man
4. die Hämoglobin-Gesamtmenge berechnet.

Das Verhältnis vom Gesamthämoglobinbestand zu dem täglichen Hämoglobinzerfall ergibt die Anzahl von Tagen, in der der Gesamtbestand von Hämoglobin verbraucht ist, die Blutmauserungsgröße.

Adlers Berechnungen (32) sind folgendermaßen angestellt: „Nach dem Körpergewicht und dem Hämoglobinwert nach Sahli ist das Gesamthämoglobin berechnet worden. 100 g Rein-Hämoglobin ergeben etwa 4,3 g Urobilinogen. Nach diesem Prozentsatz wurde die Gesamturobilinogenmenge festgestellt, die der Organismus umsetzen müßte, um sein ganzes Blut umzusetzen. Durch Division durch die Tagesmenge wurde die Lebensdauer der Erythrozyten berechnet.“ Da in der Literatur die Angaben über die Blutmenge sehr verschieden sind: 5%, 7%, 9% des Körpergewichtes, berücksichtigt Adler alle drei Möglichkeiten. Demzufolge erhält er bei jedem Individuum drei verschiedene Werte für die Blutmauserung.

Lebensdauer der Erythrozyten beim Normalen (32).

1. Fall K: 14 Jahre, Körpergewicht 32,8 kg. Hämoglobin 80% Sahli, 119,5 mg durchschnittliche Tagesurobilinogenausscheidungsmenge.

Bei einer Blutmenge von 5% des Körpergewichtes 73 Tage.
Bei einer Blutmenge von 7% des Körpergewichtes 102 Tage.
Bei einer Blutmenge von 9% des Körpergewichtes 131,4 Tage.

2. Fall F: 78 kg Körpergewicht, Hämoglobin 85% Sahli, 94,35 mg durchschnittliche Tagesurobilinogenausscheidungsmenge.

Bei einer Blutmenge von 5% des Körpergewichtes 221 Tage.
Bei einer Blutmenge von 7% des Körpergewichtes 310 Tage.
Bei einer Blutmenge von 9% des Körpergewichtes 399 Tage.

Adler schließt daraus: „Die Lebensdauer der roten Blutkörperchen berechnet sich nach diesen Untersuchungen auf etwa 150 bis 200 Tage."

Terwens Berechnungen (33).

Terwen setzt die Blutmenge gleich 5% des Körpergewichtes. Er nimmt einen Normalfall an: „Für einen Menschen von 70 kg kommen wir auf 3500 g Blut, wovon 14%, das heißt 490 g Hämoglobin ist. Diese enthalten 4,47%, das heißt 21,9 g Hämatin. Die elementare Zusammensetzung ist für

Hämatin	$C_{33} H_{32} N_4 FeO_4$
Bilirubin	$C_{33} H_{36} N_4 O_4$
Bilirubin	$C_{33} H_{36} N_4 O_6$

Aus 604 g Hämatin können also 584 g Bilirubin, bzw. 592 g Urobilinogen entstehen. Aus den obengenannten 21,9 g Hämatin können also 21,1 g Urobilinogen gebildet werden. Wenn man demnach bei dieser normalen Versuchsperson von 70 kg eine Tagesausscheidung von 150 mg Urobilin finden würde, so müßte sie ihr Blut in maximal 140 Tagen erneuern."

Heilmeyers Berechnungen (34).

Heilmeyer lehnt die einfache prozentuale Hämoglobinbestimmung ab. Der Fehler, der sich durch Nichtbeachtung des Hämoglobins der Bildungsstätten, des Depotblutes und des Muskelhämoglobins ergibt, hält er nicht für sehr wesentlich, „da der zahlenmäßig bedeutendste Hämoglobinteil zweifellos in den strömenden Blutkörperchen vorhanden ist". Aber der zirkulierende Hämoglobinbestand sei besonders bei Krankheitszuständen großen Schwankungen unterworfen. Die wahre zirkulierende Blutmenge bestimmt Heilmeyer mit der von ihm modifizierten Griesbachschen Methode mit Kongorot mit Hilfe des Zeiß'schen Stufenphotometers. „Durchschnittlich betragen die Werte 8% des Körpergewichtes." Der Hämoglobingehalt einer entnommenen Blutprobe wird mit dem König- und Martens'schen Spectralphotometer unter Zugrundelegung des Charnaß's'chen Absorptionsverhältnisses für kristallisiertes Hämoglobin bestimmt. „Der zirkulierende Gesamthömoglobinbestand wird aus Blutmenge und Hämoglobinmenge errechnet. Er liegt zwischen 680 und 1203 g."

Mit Hilfe der Heilmeyer'schen Tabellenwerte werden nachfolgend zwei Beispiele berechnet:

1. Fall (s. Tabelle Nr. 14): 23 Jahre, Blutmenge 4,8 Liter, Hämoglobin 17,5%, Gesamthämoglobinbestand 1120 g, tägliche Urobilinausscheidung 155 g.

„Es entstehen aus 100 g Hämoglobin 4,47 g Hämatin, aus diesen 4,17 g Bilirubin und aus diesen 4,22 g Urobilinogen (35)."

In dem Gesamtbestand von 1120 g Hämoglobin sind enthalten: Hämatin = 37,548 g, 604 g Hämatin werden zu 592 g Urobilin, 37,548 g Hämatin werden zu 36,797 g Urobilin.

Der Gesamturobilinbestand von 49,063 g wird bei einer täglichen 237 Tagen verbraucht.

täglichen Ausscheidung von 155 mg ist der Gesamtbestand in

2. Fall (s. Tabelle Nr. 9): 58 Jahre, Blutmenge 6,4 Liter, Hämoglobin 17,5%, Gesamthämoglobinbestand 840 g, tägliche Urobilinausscheidung 253 mg.

In dem Gesamtbestand von 840 g Hämoglobin sind enthalten: 4,47% 4,47% Hämatin = 50,064 g, 604 g Hämatin werden zu 592 g Urobilin, 50,064 g Hämatin werden zu 49,063 g Urobilin.

Der Gesamturobilinbestand beträgt also 36,797 g. Bei einer Ausscheidung von 253 mg in 193 Tagen verbraucht.

Heilmeyer gibt als Norm für den Gesamtabbau 200 Tage an (27).

VI. Vergleich mit den Lehrbuchangaben und Eppingers Berechnungen.

Die Lehrbücher enthalten nahezu übereinstimmend Werte für die Lebensdauer der Erythrozyten von etwa 30 Tagen [Bürker drei bis vier Wochen (1), Tigersted 40 Tage (4), Schittenhelm 30 Tage (36)]. Dieser Wert geht auf Versuche Eppingers am Gallenfistelhund zurück (2). Die tägliche Bilirubinausscheidung pro Kilogramm Mensch, geschätzt nach den Ergebnissen am Hund, wird mit 0,007 g angegeben.

Für die Norm ergäbe sich daraus: Körpergewicht 70 kg, Blutmenge 5% = 3500 g Blut, Hämoglobin 100% Sahli. Der Gesamthämoglobingehalt ist also 490 g und enthält 4% Hämatin, das sind 19.6 g. Die tägliche Bilirubinausscheidung pro Kilogramm Mensch wird mit 0,007 g geschätzt. 19,6 g Hämatin zu 0,49 g Bilirubin ergibt einen Gesamtumsatz des Blutes in 37 Tagen.

Eppingers neue Berechnung (25):

Die täglichen Bilirubinmengen sind an zwei Trägern totaler Gallenfisteln bestimmt worden. Die Blutmenge nimmt Eppinger jetzt im Gegensatz zu seinen ersten Berechnungen mit 7% des Körpergewichtes an. Er hat nun gefunden, daß pro Kilogramm Mensch in 24 Stunden 5 bis 6 mg Bilirubin ausgeschieden werden. Ein Mensch von 70 kg scheidet also 0,350 bis 0,420 g Bilirubin aus; Eppinger sagt 0,5 g. Die Blutmenge beträgt 4900 g, die Hämoglobinmenge bei 100% Sahli 686 g. Darin 4% Hämatin, das sind 27,44 g. Eppinger gibt „ung. 30 g" an. Da nun das Verhältnis von Hämatin zu Bilirubin wie 100 : 94 ist (s. o. S. 11), so entspricht die von Eppinger angegebene Tagesausscheidung von 0,5 g Bilirubin einer Hämatinmenge von 0,531 g. Diese der gesamten Hämatinmenge von 27,44 g gegenübergestellt, ergibt eine Blutzerfallsdauer von 56,5 Tagen. Damit kommt man zum neuesten Ergebnis Eppingers von ungefähr 60 Tagen, mit dem er zu seinen früheren Ergebnissen in

direktem Widerspruch steht. Der Widerspruch erklärt sich aus der Tatsache, daß er nun eine höhere Blutmenge annahm (früher 5%, jetzt 7% des Körpergewichtes), und nur in ganz geringem Maße daraus, daß er früher Schätzungen nach Tierversuchen anstellte und jetzt menschliche Gallenfistelträger untersuchte (früher 7 mg, jetzt 5—6 mg Bilirubinausscheidung pro Kilogramm Körpergewicht).

Auch der neue Wert Eppingers für die Blutmauserung bleibt weit hinter den S. 11 und 12 zitierten Werten zurück. Die Ursache ist darin zu suchen, daß Eppinger im Gegensatz zu den anderen Forschern von der Bilirubinbestimmung ausgeht, was durch einen Vergleich der Werte ersichtlich wird.

Adler	erhielt	100 mg Urobilin
Terwen	„	135 mg „
Heilmeyer	„	100—150 mg „
Eppinger	„	490 mg Bilirubin, d. s. 496 mg Urobilin
Eppinger	„	350—420 mg Bilirubin, d. s. 354—425 mg Urobilin.

(Urobilinwert vom normalen Menschen, Bilirubinwert nach Schätzungen auf Grund von Untersuchungen am Gallenfistelhund und Untersuchungen am Gallenfistelmenschen.)

Für die Bilirubinbestimmung spricht, daß Fehlerquellen ausgeschaltet werden, die bei der Urobilinbestimmung entstehen können. Denn es ist fraglich, ob alles Bilirubin zu Urobilin wird, oder ob nicht Rückresorption und anderweitige Aufspaltung Teile des Bilirubins bei der Urobilinbestimmung verloren gehen lassen. Damit wäre der große Unterschied zwischen den Werten Eppingers und den Ergebnissen der anderen Forscher erklärt. Es wurde aber schon Seite 4 auseinandergesetzt, daß andere Aufspaltungen des Bilirubins und erhebliche Rückresorption in normalen Fällen mengenmäßig nicht in Betracht kommen.

Maßgebend sind hingegen die Gründe, die gegen eine Berechnung der Blutmauserung aus der Bilirubinmenge sprechen. Quantitative Bilirubinbestimmungen sind nur an Gallenfistelträgern möglich. Eine Gallenfistel anzulegen ist ein sehr großer Eingriff, der die normalen Konstitutionsbedingungen verändert. Außerdem sind menschliche Gallenfistelträger immer Patienten, die keine normale Konstitution mehr besitzen. Es ist wahrscheinlich, daß die an sich labile, schon durch physiologische Vorgänge beeinflußbare Blutmauserungsgröße bei Gallenfistelträgern von der Norm abweicht. Die Bilirubinwerte, bzw. hohen Urobilinwerte Eppingers wären als pathologische Werte des Erythrozytenumsatzes sehr gut möglich.

Es erscheint damit berechtigt, die Untersuchungen über die Blutmauserung auf Grund von Bilirubinbestimmungen abzulehnen. Die Auswertung der Ergebnisse der Urobilinuntersuchungen Eppingers (s. S. 8) für das Problem der Blutmauserung ergibt eine mit den Ergebnissen der übrigen Forscher ungefähr übereinstimmende Blutmauserungsdauer.

Bei der Zusammenfassung wird daher lediglich die Methode der Urobilinbestimmung berücksichtigt.

VII. Zusammenfassung.

Die Urobilinbestimmungsmethoden sind ziemlich ausdifferenziert und stimmen in ihren Ergebnissen annähernd überein. Die Rückschlüsse auf die Blutmauserung dagegen ergeben größere Schwankungen. Es erhalten:

Adler	150—200 Tage
Terwen	140 Tage
Heilmeyer	200 Tage.

Die Differenzen haben ihren Grund in den wechselnden Angaben über die Gesamtblutmenge. Setzt man in der Berechnung Terwens (s. S. ...) für die Größe der Blutmenge statt 5% des Körpergewichts 7%, so ergibt sich für die Blutmauserungszeit ein Wert von 200 Tagen; das entspräche den übrigen Angaben. Die Forderung Heilmeyers ist also berechtigt, die zirkulierende Gesamtblutmenge jedesmal zu bestimmen. Heilmeyers Angaben der Blutmauserungszeit, die sich mit den Angaben der anderen Forscher in Übereinstimmung bringen lassen, scheinen der Wahrheit am nächsten zu kommen. Die Lebensdauer der Erythrozyten kann also mit ungefähr 200 Tagen angenommen werden.

VIII. Anhang.

Bemerkungen über die Beziehungen von Blutmauserung und Eiweißminimum.

Wenn man die Heilmeyer'schen Werte zugrunde legt, so gehen entsprechend der Urobilinmengen von 150 mg bei dem Verhältnis von Hämoglobin zu Urobilin = 100 : 4,2 täglich 3,69 g Hämoglobin zugrunde. 96% des Hämoglobinmoleküls bestehen aus dem Eiweisstoff Globin, 3,522 g Globineiweiß würden also täglich frei. Über den Abbau dieses Körpereiweißes ist nichts bekannt. In neuester Zeit findet sich bei Duesberg (6) ein Hinweis auf diesen Hauptbestandteil der Erythrozyten, über dessen Bedeutung und Abbau nichts erforscht ist. Seine oben angeführte Hypothese (S. 2) ist wohl der erste Schritt zur Erforschung des Globinabbaus, der aber noch des experimentellen Beweises bedarf. Die Beantwortung der Frage, ob das Globin als größeres Molekül oder in seine Eiweißbausteine zerfallen, ausgeschieden wird, oder ob es im Körper wieder verwendet wird, steht noch aus. Daher sind die Beziehungen dieser 3,522 g Eiweiß zum Eiweißminimum, das in seinen niedrigsten Werten in der Literatur mit 19—22 g Eiweiß täglich angegeben wird, ungeklärt.

Verzeichnis des Schrifttums.

1. Bürker, Handbuch der norm. und pathologischen Physiologie des Blutes, Bd. 6/1. Hsg. von Bethe, Bergmann, Embden, Ellinger. Berlin 1928.
2. Eppinger, Hepatolienale Erkrankungen, Springer, Berlin 1920.
3. Barkan, Handbuch der norm. und patholog. Physiologie, Bd. 6/1, S. 109.
4. Morawitz, Handbuch, s. Anm. 1, Bd. 6/1.
5. Fischer, Hans, Handbuch, s. Anm. 1, Bd. 6/1, S. 202.
6. Duesberg, Naunyn-Schmiedeberg Archiv, Bd. 174, S. 305, 1934.
7. Fischer, Hans, Hoppe-Seylers Zeitschrift, Bd. 232 (1935), S. 240.
8. Warburg, Die Naturwissenschaften, Heft 26, S. 441/46 (1934).
9. Hahn, Amandus, Einführung in die physiol.-chemischen Arbeitsmethoden. 1936, S. 59 uff.
10. Heilmeyer, Dt. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 171, S. 122 (1931).
11. Whipple, Arch. intern. Medizin, Bd. 29, S. 711 (1922).
12. Heilmeyer, a. a. O., S. 138.
13. Heilmeyer und Oetzel, Dt. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 171, S. 368 (1931).
14. Belonogowa, Dt. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 170, S. 436 (1931).
15. Paschkis, Ergebnisse innerer Medizin, Bd. 45, S. 682 uff. (1933).
16. Fischer, Hans, a. a. O., S. 200.
17. Charnas, Biochemische Zeitschrift, Bd. 20, S. 401 (1909).
18. Adler, Dt. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 154, S. 238 (1927).
19. Terwen, Dt. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 149, S. 72 (1925).
20. Fürth und Singer, Zeits. experim. Med., Bd. 69, S. 152 uff. (1930).
21. Watson, Arch. intern. Medizin, Bd. 47 (1931).
22. Heilmeyer, Zeits. experim. Med., Bd. 76, S. 220 uff. (1931).
23. Adler und Bressel, Dt. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 155, S. 326 (1927). (Tabelle S. 331.)
24. Terwen, a. a. O., S. 102.
25. Eppinger, Leberkrankheiten, S. 363 (Tabelle). Berlin 1937.
36. Schittenhelm, Lehrb. d. inn. Med., hsg. v. Assmann (1936).
27. Heilmeyer, Lehrb. der pathol. Physiol. Hsg. v. Becher und Bohnenkamp (1936), S. 24.
28. Singer, Arch. f. inn. Med., Bd. 20, 1. Mitteil. (1930).
29. Morawitz und Kühl, Klinische Wochenschrift, Bd. 7 (1925).
30. Zih, A., Pflügers Arch., Bd. 231, S. 510 (1932).
31. Graham, Lusk, Zentralblatt f. d. ges. inn. Med., Bd. 7, S. 109 (1913).
32. Adler und Bressel, a. a. O., S. 337.
33. Terwen, a. a. O., S. 104.
34. Heilmeyer, wie Anm. 13, S. 126, Tab. S. 365, 369.
35. Morawitz, a. a. O., S. 226.
36. Schittenhelm, Lehrb. d. inn. Med., hsg. v. Assmann (1936).

Allgemein benütztes Schrifttum.

Domarus, Taschenbuch der klinischen Hämatologie, Leipzig 1929.
Edelbacher, Lehrb. der physiol. Chemie, Berlin-Leipzig 1932.
Engel, Dissertation bei Prof. Flaschenträger, Zürich 1935.
Hirschfeld, Hans, Handb. der allg. Hämatologie, Berlin-Wien 1932.
Krehl, Lehrb. der pathologischen Physiologie, Kap. Blut.
Morawitz und Siebeck, Arch. f. experimentelle Pathologie, Bd. 59.
Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnosen, Berlin 1932.
Tannhauser, Lehrb. des Stoffwechsels (1929).
Tigerstedt, Handb. der physiol. Methodik, Bd. 2/1, Kap. 3.
Warburg, Die Naturwissenschaften, Heft 45/46 (1928).

Lebenslauf.

Ich, Ingeborg Goose, wurde geboren am 29. XII. 1912 in Berlin als Tochter des damaligen Magistratsassessors Rudolf Goose und seiner Ehefrau Rose, geb. Stepp.

Ab Ostern 1919 besuchte ich die private Vorschule von Frl. Fleck in Berlin, von Herbst 1921 an Vorschule und Privatlyceum von Frl. Butte in Potsdam. Ostern 1924 kam ich in die Kaiserin-Augusta-Stiftung in Potsdam als externe Schülerin, wo ich Ostern 1932 das Abiturium machte.

Mein medizinisches Studium begann ich im Herbst 1932 an der Universität Berlin. Dort bestand ich 1933 im Oktober das Vorphysikum. Nach dem Wintersemester 1933/34 in Berlin ging ich an die Universität Freiburg. Nach dem Wintersemester 1934/35 machte ich das Physikum und kehrte nach 3 Freiburger Semestern im Herbst 1935 nach Berlin zurück. Im Wintersemester 1935/36 und Sommersemester 1936 in Berlin. Im Herbst 1936 wurde ich an der Universität München immatrikuliert, wo ich mich nach dem 11. Studiensemester im Frühjahr 1938 zum Staatsexamen meldete.

Ingeborg Goose.